



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2011/2012

Ricardo Jorge Gonçalves Almendra  
Natalizumab no tratamento de Esclerose Múltipla

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ricardo Jorge Gonçalves Almendra  
Natalizumab no tratamento de Esclerose Múltipla

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Neurologia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:  
Dra. Joana Cruz Guimarães Ferreira Almeida**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:  
Arquivos de Medicina**

março, 2012

FMUP

Eu, Ricardo Jorge Gonçalves Almendra,  
abaixo assinado, nº mecanográfico 060801116, estudante do 6º ano do Mestrado  
Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com  
absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão,  
assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as  
frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou  
redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: Ricardo Jorge Gonçalves Almendra

**Nome:** Ricardo Jorge Gonçalves Almendra

**Endereço eletrónico:** med06116@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 935556160

**Número do Bilhete de Identidade:** 13326887

**Título da Dissertação/Monografia** (cortar o que não interessa):

Natalizumab no tratamento de Esclerose Múltipla

**Orientador:**

Dra. Joana Cruz Guimarães Ferreira Almeida

**Ano de conclusão:** 2012

**Designação da área do projeto:**

Neurologia

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: Ricardo Jorge Gonçalves Almendra



Título:

Natalizumab no tratamento de Esclerose Múltipla

Autores:

Almendra, Ricardo

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da  
Universidade do Porto

Guimarães, Joana

Serviço de Neurologia, Centro Hospital do São João, Departamento de Neurociências e  
Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Ricardo Jorge Gonçalves Almendra

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Telefone: 935556160; Fax: 225074379

Correio eletrónico: med06116@med.up.pt

Contagem de palavras:

Resumo em português: 242 palavras

Resumo em inglês: 222 palavras

Texto: 4950 palavras

**Resumo:** A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central, sendo, depois do trauma, o distúrbio neurológico mais comum nos adultos jovens. Nos últimos anos surgiu uma nova classe de fármacos, anticorpos monoclonais antagonistas dos recetores alfa das integrinas, da qual o natalizumab é o primeiro disponível no mercado. O principal mecanismo de ação é o bloqueio da passagem de linfócitos para o sistema nervoso central, mas outros efeitos foram entretanto descobertos. O natalizumab mostrou ser mais eficaz que outros fármacos modificadores da história natural da doença na EM surto-remissão em vários ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos. Atualmente está indicado em monoterapia, como fármaco de primeira linha, nos casos de alta atividade de doença ou quando há falência terapêutica de outros fármacos modificadores da história natural da doença, como o interferão- $\beta$  ou o acetado de glatirâmero. Devido ao risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) a administração deste fármaco obriga a um acompanhamento regular com uma vigilância mais apertada. Numa tentativa de identificar doentes com maior risco de LMP vários testes têm sido desenvolvidos. Recentemente, um teste para determinar a presença de anticorpo antívirus JC foi aprovado para estratificação do risco. Outros fatores que aumento do risco de LMP são mais de 25 meses de tratamento e uso prévio de imunossuppressores. Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica exaustiva da literatura científica mais atual sobre o natalizumab, seus mecanismos de ação, efeitos secundários e risco de LMP.

**Palavras-chave:** natalizumab; esclerose múltipla

**Abstract:** Multiple Sclerosis (MS) is an inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system, and, after trauma, is the most common neurological disorder in young adults. In the last years, a new class of drugs emerged, a monoclonal antibody antagonist of the alpha integrin receptor, which natalizumab is the first available. The main mechanism of action is blocking the passage of lymphocytes into the central nervous system, but other effects have since been discovered. Natalizumab proved to be more effective

than other disease modifying drugs in relapsing MS in several double-blinded randomized clinical trials. It is currently indicated as first-line monotherapy drug in cases of high disease activity or when the treatment with others disease modifying drugs, such as interferon- $\beta$  or glatiramer acetate, fail. Due the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) the administration of this drug requires closer and regular monitoring. In an attempt to identify patients at higher risk of PML several tests have been developed. Recently, a test to determine the presence of anti-JC virus antibodies has been approved for risk stratification. Other factors that increase the risk of PML is more than 25 months of treatment and prior use of immunosuppressive drugs. This work objective is make an exhaustive review on the most current scientific literature of natalizumab, their mechanisms of action, side effects and risk of PML.

**Key Words:** natalizumab; multiple sclerosis

## 1. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC), que afeta principalmente adultos jovens, entre os 20 e os 50 anos, sendo o pico de incidência aos 30 anos de idade (1). É, a seguir ao trauma, a causa mais comum de distúrbio neurológico nesta faixa etária. Os caucasianos têm maior risco que as outras raças para desenvolver EM. As mulheres têm 2 vezes mais risco que os homens (2), mas este risco pode ser ainda maior (3). O número absoluto de casos tem aumentado a nível mundial mas este facto não significa necessariamente um aumento da incidência, visto que as melhorias no diagnóstico e tratamento levaram a um aumento da esperança de vida destes doentes (4).

A etiologia da EM é ainda hoje desconhecida, mas pensa-se que se deve a uma complexa e indissociável relação entre exposição ambiental e suscetibilidade genética (5). A distribuição mundial da EM indica que a prevalência é maior quanto maior a distância ao equador. Uma possível explicação para este efeito da latitude é a exposição solar, que parece ter um efeito protetor. Níveis reduzidos de vitamina D foram associados a um aumento do risco de EM na raça caucasiana (6). Outra distribuição, por rendimento *per capita*, mostra uma prevalência maior nos países ricos (2), que pode refletir um melhor acesso aos cuidados médicos. As infeções adquiridas em idades mais avançadas também podem ser um fator de risco para o desenvolvimento de EM, o que vai de encontro à teoria da higiene (5). A infeção pelo vírus Epstein-Barr tem sido particularmente associada a um aumento de risco de desenvolvimento de EM (7), que pode ser explicado pelo mimetismo entre a proteína da mielina e o vírus (8). A associação familiar da EM demonstra a importância da suscetibilidade genética nesta doença. Há uma taxa de concordância maior entre gémeos monozigóticos (25%) do que dizigóticos (3%), maior risco entre irmãos (3%) do que pais (2%) e filhos (2%) e taxas ainda mais baixas em familiares de segundo ou terceiro grau. Além disso, o risco é maior nos filhos em que ambos os pais têm EM do que naqueles em que apenas um dos pais tem a doença (4). Foi encontrada associação entre alguns alelos da classe II do complexo major de histocompatibilidade (MHC), entre os quais o DR15 e DQ6, mas também DR4 em

algumas populações. Mais recentemente, foi encontrada associação entre os recetores da interleucina-2 e interleucina-7 (5). A descoberta da interação entre a vitamina D e haplotipo HLA-DRB1\*15 mostra que a relação entre o ambiente e a genética é de um fator importante na patogénese da EM (9).

Na maioria dos casos, as manifestações clínicas da doença são inespecíficas, podendo envolver o componente motor, sensitivo, visual, do sistema autónomo, bem como outros sinais e sintomas, como dor e fadiga. Todos os sinais e sintomas associados à EM são tradutores de lesão de substância branca, existindo algumas características clínicas que são relativamente específicas como o sintoma de Lhermitte, que é definido como a sensação de descarga elétrica pela espinhal medula ou membros na flexão do pescoço; e o fenómeno de Uhthoff, em que há deterioração transitória dos sintomas e sinais quando a temperatura corporal aumenta, como depois do exercício físico ou de um banho quente (5).

Em 80% dos casos, a doença manifesta-se inicialmente pelo aparecimento de sintomas focais que resolvem completa ou parcialmente, chamado de síndrome clínico isolado (SCI). Quando um novo surto aparece, surge um subtipo clínico de EM denominado EM forma surto-remissão (EMSR). Novos surtos vão surgindo ao longo da história natural da doença, com uma recuperação cada vez menor, o que leva à acumulação de sintomas persistentes. Eventualmente, cerca de 65% destes pacientes entra numa segunda fase da doença, caracterizada por uma deterioração progressiva, com ou sem surtos, chamada de EM secundariamente progressiva (EMSP). Nos restantes 20% dos casos, a doença manifesta-se desde o seu início de forma progressiva, chamada então de EM primariamente progressiva (EMPP). Tanto a evolução para EMSP, como a manifestação inicial como EMPP, ocorre por volta dos 40 anos de idade, ao contrário da EMSR que se inicia normalmente numa idade mais precoce (5).

A nível histológico, a EM caracteriza-se fundamentalmente pela formação da placa esclerótica que representa o estadio final de um processo que envolve inflamação, desmielinização e remielinização, perda de oligodendrócitos, astrocitose e degeneração neuronal e axonal. A relação e a ordem de aparecimento destes componentes permanecem



por resolver (5). No entanto, pensa-se que esta lesão se inicia com a passagem de linfócitos T e macrófagos para dentro do SNC mediada pela interação entre as integrinas presentes nos leucócitos e as moléculas de adesão presentes nas células endoteliais. As integrinas são recetores de membrana implicadas na ligação a outras células. O antigénio 4 de ativação tardia (VLA-4), também chamado integrina  $\alpha 4\beta 1$ , tem a capacidade de se ligar à molécula de adesão celular vascular (VCAM-1) presente nas células endoteliais. Sabe-se que a ligação da integrina VLA-4 ao recetor VCAM-1 é um passo importante para a migração de linfócitos ativados através da barreira hematoencefálica (BHE) (10). Um outro estudo mostrou que a apoptose de oligodendrócitos e a ativação da microglia pode anteceder a chegada de linfócitos T ao SNC (11). As células da microglia estão normalmente alinhadas na periferia da lesão e libertam interleucina-12 e interleucina-23 capazes de estimular os linfócitos T a produzir interferão- $\gamma$  e interleucina-17, esta última capaz de atravessar a BHE. Os macrófagos são responsáveis pela fagocitose da mielina, expondo a superfície dos axónios. Os linfócitos B permanecem normalmente em infiltrados perivasculares e produzem imunoglobulinas. Tal como a microglia, na periferia da lesão encontram-se células precursoras de oligodendrócitos que são recrutadas para iniciar o processo de remielinização. No entanto, este processo parece não ser suficiente para uma recuperação total. O dano axonal pode ser explicado em parte pela desmielinização mas também se deve a um processo adaptativo do axónio que redistribui canais de sódio pela zona desmielinizada, o que pode promover a neurodegeneração crónica (12). Outra teoria aponta para o dano mitocondrial como possível causa para a perda axonal na EM (13). Atualmente, o diagnóstico de EM é feito segundo os critérios de McDonald, revistos em 2005 (14). A base diagnóstica destes critérios assenta na demonstração da disseminação das lesões no tempo e no espaço através da evidência clínica e apoiado por exames auxiliares de diagnóstico, tendo a Ressonância Magnética (RM) um papel importante. No entanto, o ponto de partida para o diagnóstico de EM deve ser a exclusão de outras patologias que possam explicar melhor os sintomas e sinais neurológicos. Assim, deve ser feita uma história completa, incluindo antecedentes e história familiar de doenças

autoimunes e exames analíticos, incluindo uma punção lombar para estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR), para assim excluir doenças que possam ter envolvimento do SNC (15).

Atualmente, o tratamento da EM divide-se em três grupos diferentes: o tratamento dos surtos, o tratamento sintomático e o tratamento modificador da história natural da doença. No tratamento dos surtos a terapêutica de eleição é a corticoterapia endovenosa em doses altas por períodos 3 a 5 dias. O tratamento sintomático assenta no uso de fármacos não específicos de EM, mas que podem ser usados em conjunto com os imunomoduladores para melhora da sintomatologia e qualidade de vida. A fisioterapia e outras terapias de reabilitação são igualmente importantes na melhoria das capacidades físicas e mentais destes doentes.

O primeiro tratamento modificador da história natural da doença, o interferão- $\beta$ -1b (Betaferon®), foi aprovado em 1993. Desde então, e até hoje, estão aprovados pela FDA oito fármacos modificadores da história natural da doença para o tratamento da EMSR (tabela 1) (16).

Atualmente são considerados como fármacos de primeira linha os quatro interferões- $\beta$  e o acetato de glatirâmero, que são os que apresentam mais anos de experiência e menos efeitos laterais. No entanto, não existe consenso sobre qual deve ser a primeira escolha e, embora existam estudos comparativos entre eles, nenhum mostra diferenças significativas (16). Segundo o Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) (15) a terapia deve ser iniciada logo depois do primeiro episódio sugestivo de EM (SCI) e a escolha do fármaco deve ser individualizada para cada caso. Deve ser tido em conta, quer os dados clínicos e imagiológicos da doença, quer a tolerabilidade e efeitos adversos dos fármacos, bem como as preferências do doente, depois de lhe ser fornecida, de forma simples e clara, toda a informação (15, 16). Os doentes devem ser acompanhados durante todo o tratamento, com reavaliações clínicas e imagiológicas periódicas, para poder identificar precocemente possíveis falências terapêuticas ou efeitos laterais que obriguem à interrupção do fármaco e à escolha de um novo. Tanto o natalizumab como o fingolimod são usados em caso de

elevada atividade da doença apesar do tratamento com interferão- $\beta$  ou acetato de glatirâmico e devem ser considerados como primeiro tratamento em caso de doença grave em rápida evolução. Os restantes fármacos aprovados, mitroxantrona e outras terapêuticas imunossupressoras de segunda linha, como azatioprina ou ciclofosfamida, devem ser reservados para casos onde os fármacos de primeira linha não produzam melhorias ou que provoquem efeitos laterais (16). Este é o conceito de escalonamento terapêutico, ou seja, iniciar o tratamento com um fármaco com o melhor risco/benefício e, se necessário, iniciar outros fármacos com maior eficácia, mas também, mais possíveis efeitos laterais. Segundo este conceito, os fármacos são usados em monoterapia, no entanto alguns doentes continuam a ter surtos, pelo que é natural pensar que uma terapia combinada possa melhorar a eficácia. Vários ensaios foram já desenvolvidos e outros encontram-se em desenvolvimento, mas até hoje não foi possível provar o benefício e a segurança da terapia combinada (17). Outro conceito é o de indução, que consiste numa abordagem mais agressiva, com a aplicação de uma terapia mais eficaz em doença muito ativa ou de terapêutica imunossupressora durante um curto período de tempo para controlo da doença, seguido de uma terapêutica de manutenção com outros fármacos modificadores da história natural da doença com muito menos efeitos secundários (18).

Este trabalho tem como objetivo rever a literatura científica sobre os mecanismos de ação do natalizumab, o seu papel atual no tratamento da EM, bem como seus efeitos secundários, em particular o risco de desenvolvimento da Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP).

## 2. Natalizumab

### 2.1. Mecanismo de ação

O natalizumab é o primeiro anticorpo monoclonal humanizado recombinante aprovado para o tratamento da EM. Ele tem a capacidade de se ligar e bloquear a subunidade  $\alpha$  das integrinas  $\alpha\beta1$  (VLA-4) e  $\alpha\beta7$  presentes na superfície dos leucócitos e assim impedir a sua passagem para o SNC, sendo esta a principal explicação para o seu benefício no tratamento da EM. Apesar da ação evidente sobre a passagem de leucócitos para o SNC, outras descobertas indicam que o efeito do natalizumab é muito mais complexo. Um estudo mostrou que praticamente todos os subtipos de células presentes no sangue são afetados pelo tratamento com natalizumab (19). Outros efeitos descobertos são: redução dos níveis plasmáticos de sVCAM-1, forma solúvel de VCAM-1 e que se encontra normalmente aumentada durante a ativação endotelial da EM (20), que poderá ser um indicador de sucesso terapêutico; redução dos níveis do neurofilamento leve (NFL), um marcador de dano axonal, no LCR; diminuição dos níveis de citocinas pro-inflamatórias no LCR (21) e aumento da percentagem de leucócitos ativados produtores de citocinas pro-inflamatórias no sangue (22); diminuição da expressão da subunidade beta-1 das integrinas na superfície de linfócitos (23); alteração do ratio  $CD4^+/CD8^+$  no LCR, para níveis semelhantes aos encontrados em pacientes com HIV (24), o que pode aumentar o risco de infeções oportunistas nestes pacientes.

### 2.2. Natalizumab e indicação terapêutica

O estudo AFFIRM (25) foi o primeiro ensaio clínico de fase 3 a ser publicado e incluiu 942 participantes diagnosticados com EMSR. Eles tinham idade média de 36 anos e um score médio de 2,3 na escala do estado de incapacidade (EDSS). Foram randomizados, num rácio de 2:1, em dois grupos: 627 receberam 300 mg de natalizumab e 315 receberam placebo por um período de 2 anos. Foram observados por dois grupos de neurologistas, um responsável pela administração do fármaco, controlo de efeitos adversos e tratamento de surtos, enquanto o outro grupo era responsável pela avaliação clínica e neurológica. Realizaram RM no início e no final do primeiro e segundo ano do estudo. O primeiro objetivo

foi avaliar a redução da taxa anual de surtos no final do primeiro ano e a probabilidade cumulativa de progressão sustentada da doença no final do segundo ano de estudo. Como objetivos secundários avaliaram as lesões presentes nas RM. Assim, no primeiro ano, a taxa anual de surtos foi 0,26 no grupo de tratamento e 0,81 no grupo placebo ( $p<0,001$ ). Esta redução de 68% manteve-se no final do segundo ano de estudo. A probabilidade cumulativa de progressão sustentada da doença no final do segundo ano foi de 17% no grupo do natalizumab e de 29% no grupo placebo ( $p<0,001$ ), o que representa uma descida de 42%. Os dados relativos às RM mostraram que o grupo de tratamento teve uma redução de 83% no número médio de lesões novas ou em ampliação e de 92% no número médio de lesões evidenciadas pelo gadolínio em relação ao grupo placebo, ambos estatisticamente significativos ( $p<0,001$ ).

O estudo SENTINEL(26) foi o segundo ensaio clínico de fase 3 a ser publicado e incluiu 1171 participantes, todos diagnosticados com EMSS e medicados com interferão- $\beta$ -1a (Avonex®), pelo menos há 12 meses, e com pelo menos um surto da doença nos últimos 12 meses. Tinham 38,9 anos de idade média e um score médio 2,4 na EDSS. Foram randomizados, num rácio de 1:1, para os dois braços do estudo: 589 receberam mensalmente 300 mg de natalizumab intravenoso mais o interferão e 582 receberam placebo mais o interferão durante um período de 116 semanas. Tal como no estudo AFFIRM foram observados por dois grupos de neurologistas e realizaram RM nos mesmos períodos. O primeiro objetivo foi avaliar a redução da taxa anual de surtos no final do primeiro ano e a probabilidade cumulativa de progressão sustentada da doença no final do segundo ano de estudo. Como objetivos secundários avaliaram as lesões presentes nas RM. Os resultados mostraram uma redução de 54% na taxa anual de surtos no primeiro ano da terapia combinada em relação ao interferão  $\beta$ -1a sozinho (0,38 para a terapia combinada e 0,82 para o interferão,  $p<0,001$ ), redução que subiu para 55% no final do segundo ano ( $p<0,001$ ). A probabilidade cumulativa de progressão sustentada da doença no final do segundo ano foi de 23% para terapia combinada e de 29% para o interferão  $\beta$ -1a. A percentagem de participantes livres de surtos no final do segundo ano foi de 54% para o



tratamento combinado e de 32% para o grupo de interferão apenas ( $p<0,001$ ). Os dados relativos às RM mostraram que o grupo de tratamento combinado teve uma redução de 83% no número médio de lesões novas ou em ampliação e de 89% no número médio de lesões evidenciadas pelo gadolínio em relação ao grupo tratado unicamente com interferão  $\beta$ -1a, sendo ambos resultados estatisticamente significativos ( $p<0,001$ ).

O fármaco foi aprovado pela FDA e disponibilizado no mercado norte-americano em Novembro de 2004. Na Europa, entrou no mercado no início de 2005. No entanto, devido a dois casos de LMP reportados em Fevereiro de 2005 pelo estudo SENTINEL, o ensaio foi suspenso e o fármaco retirado do mercado. Yousry, T. A. et al (27), conduziram uma avaliação para determinar se outros pacientes tratados com natalizumab teriam desenvolvido LMP. Nenhum outro caso foi encontrado. O risco estimado de LMP foi de 1 em cada 1000 pacientes tratados para uma média de 17,9 meses. O fármaco foi reintroduzido no mercado europeu e norte-americano em Junho de 2006 como monoterapia para tratamento de EMSR. As indicações terapêuticas da agência médica europeia (EMA) (28) foram restritas para EMSR de alta atividade, definida como pacientes que após um ano de tratamento com um fármaco modificador da história natural da doença tinham tido pelo menos um surto e na RM tenham pelo menos 9 lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos 1 lesão evidenciada pelo gadolínio. Outra indicação para introdução de natalizumab são indivíduos com diagnóstico de EMSR sem tratamento prévio e com doença ativa, isto é, que tenham tido dois ou mais surtos no último ano e pelo menos 1 lesão evidenciada pelo gadolínio ou um aumento significativo nas lesões T2 comparadas com uma RM prévia. A agência farmacêutica Italiana (AIFA) definiu critérios ainda mais apertados para a seleção de doentes (29).

Embora os ensaios clínicos não tenham avaliado o fármaco nestas novas condições, nenhum outro ensaio clínico foi iniciado com esse objetivo. A análise de subgrupos do estudo AFFIRM (30) mostra que os indivíduos com alta atividade de doença (definida como dois ou mais surtos no ano anterior à entrada no estudo e uma ou mais lesões evidenciadas pelo gadolínio à entrada no estudo) tiveram 64% de redução na probabilidade cumulativa de

progressão sustentada por 12 meses ( $p=0.008$ ), 81% de redução na taxa anual de surtos aos 2 anos ( $p<0.001$ ) e 75% de redução na probabilidade cumulativa de surto aos 2 anos ( $p<0.001$ ) quando comparados com o placebo. Estes dados apoiam as indicações terapêuticas da EMEA.

Por outro lado, vários estudos observacionais e retrospectivos publicados nos últimos anos, apesar das suas limitações metodológicas, confirmaram uma redução substancial na taxa anual de surtos e estabilização clínica e imagiológica da doença.

Oturai, A. B. et al (31), em 2009, publicaram o resultado de um estudo observacional com o objetivo de avaliar o efeito do natalizumab num contexto mais próximo das recomendações atuais, ou seja, como tratamento de segunda linha em doentes com alta atividade de EMSR. Assim, 234 pacientes foram incluídos, 175 tratados com um fármaco modificador da história natural da doença mas com dois ou mais surtos documentados ou aumento sustentado de dois pontos EDSS, 14 como tratamento *de novo* e com alta atividade de doença segundo a EMEA (28), 45 tratados com mitoxantrona e que atingiram o limite de dose cumulativa ou tinham doença ativa. Os pacientes foram observados durante um período médio de 11,3 meses, durante os quais tiveram uma taxa anual de surtos de 0,68, uma redução de 73% comparado com a taxa de 2,53 nos doze meses que antecederam o tratamento com natalizumab. A percentagem de pacientes livres de surtos foi de 63% e de pacientes com uma progressão de um ou mais pontos EDSS foi de 9%. Apesar dos resultados mostrarem redução dos surtos, comparando estes resultados com o do estudo AFFIRM, a taxa anual de surtos foi maior, mesmo quando comparado com o subgrupo dos doentes com alta actividade, o que pode ser explicado pelo facto deste cohort ter pacientes mais idosos (39,5 vs 33,7), com maior duração de doença (8 anos vs 4 anos), maior taxa anual de surtos pré-tratamento (2,53 vs 2,32) e maior EDSS (4,0 vs 2,0).

Putzki, N. et al (32), publicaram em 2010 um estudo retrospectivo de 97 pacientes com EMSR tratados pelo menos durante 12 meses com natalizumab após resposta insuficiente de um ou mais fármacos modificadores da história natural da doença. A taxa anual de surtos era de 2,3 no ano anterior ao tratamento com natalizumab e 0,2 no final de 12 meses de

tratamento ( $p<0,001$ ). Houve diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,04$ ) entre as taxas anuais de surtos dos indivíduos com menos e 6 anos e mais de 6 anos de doença (0,09 vs 0,23). A percentagem de pacientes livres de surtos foi de 80% e de pacientes com uma progressão de um ou mais pontos EDSS foi de 12%.

Prosperini, L. et al (33), publicaram em 2010 um estudo prospetivo de 190 pacientes com EMSR, 159 selecionados por falência da terapêutica de primeira linha e 31 com alta atividade de doença, segundo os critérios AIFA. Os pacientes foram observados por um período médio de 14,7 meses. A taxa anual de surtos foi de 0,22, uma redução de 90% comparado com o valor pré-natalizumab ( $p<0,001$ ). Aos 12 meses, 80% encontravam-se livres de surtos e 70% livres de atividade na RM e apenas 8,9% tiveram uma progressão de um ou mais pontos EDSS.

Sangalli, F et al (34), publicaram em 2010 um estudo observacional de 285 doentes com EMSR, selecionados segundo os critérios AIFA. Destes 233 tiveram falência terapêutica de primeira linha e 52 com alta atividade de doença. Foram observados por um período médio de 15,5 meses. A taxa anual de surtos no início do estudo era de 2,13 e houve uma redução de 92% no final do primeiro ano (0,26,  $p<0,001$ ). Aos 12 meses, 84% encontravam-se livres de surtos, 77% livres de lesões na RM e 74% livres de surtos e lesões na RM.

A tabela 2 mostra os dados comparativos entre os vários estudos.

### 2.3. Natalizumab e leucoencefalopatia multifocal progressiva

Segundo o estudo AFFIRM pelo menos um efeito secundário foi reportado pelos pacientes, independentemente do grupo onde se encontravam. No entanto, apenas a fadiga e reações alérgicas tiveram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Também as reações às injeções foram significativamente maiores no grupo do natalizumab, onde a mais comum foi a dor de cabeça. O evento grave mais comum foi a ocorrência de surtos de EM (6% no grupo do natalizumab e 13% no grupo placebo;  $p<0,001$ ). As infeções ocorreram a um ritmo de uma por paciente por ano, e embora tenham sido mais reportadas no grupo do natalizumab estas diferenças não foram estatisticamente significativas. Foram detetados

anticorpos anti-natalizumab em 9%, mas em apenas 6% houve mais de dois ensaios positivos, tendo o fármaco perdido eficácia neste grupo. (25).

Mas o efeito secundário mais alarmante, que embora raro tem gerado muita preocupação, é o desenvolvimento de LMP. Dados relativos a Janeiro de 2012 (35), indicam que mais de 96.000 doentes a nível mundial já estiveram expostos ao natalizumab depois da sua reintrodução no mercado. Houve até essa data 201 casos reportados de LMP em doentes com mais de um ano de monoterapia. O risco estimado é de 2,08 casos por 1.000 doentes. Este risco parece ser relativamente baixo nos primeiros 12 meses.

A LMP é uma doença desmielinizante causada pela infeção oportunista das células gliais do SNC pelo vírus JC que causa a morte dos oligodendrócitos. O vírus JC é considerado ubiquitário e a infeção ocorre normalmente na infância, sem dar qualquer sintoma (36). O desenvolvimento de LMP deve-se à reativação do vírus que normalmente está associado a estados de imunocomprometimento, como os infetados pelo VIH, doença maligna ou transplantados. Esta reativação parece dever-se a alterações genéticas na região reguladora do genoma do vírus (37), que assim adquire neurotropismo. O DNA do vírus pode ser detetado em indivíduos saudáveis em vários locais, como rim, medula óssea e mesmo em oligodendrócitos e astrócitos (38), pelo que ainda não se sabe se a reativação se dá a nível periférico com consequente virémia e passagem do vírus para o cérebro, ou se a reativação se dá diretamente no SNC (39). Como já foi referido anteriormente, nos indivíduos com EM tratados com natalizumab há bloqueio da entrada de linfócitos no SNC, que provoca um estado de imunossupressão local (24), no entanto, as condições que favorecem a reativação do vírus não são claras.

Clinicamente, a LMP, apresenta-se com deficits neurológicos associados às áreas de desmielinização cerebral afetadas, podendo incluir desde fraqueza muscular, deficit sensitivo, hemianopsia, afasia, dificuldades na coordenação ou na marcha, bem como, crises convulsivas (36). Nos pacientes com EM, dada a semelhança dos sintomas, o diagnóstico pode ser atrasado e confundido com um surto da doença, apesar de, na LMP, os sintomas tenderem a surgir de forma mais progressiva e a recuperação ser mais rara. A

realização de uma RM é fundamental para esclarecer o diagnóstico. As características imagiológicas mais úteis para diferenciar estas duas patologias foram analisadas e publicadas em vários estudos (27, 40). Existe evidência que as lesões estão presentes meses antes dos sintomas surgirem, no entanto, as lesões são subtis, pelo que é difícil prever o benefício de fazer exames mais periódicos (41). Depois de detetadas lesões sugestiva na RM, o diagnóstico é estabelecido após deteção do DNA do vírus JC no LCF. Se houver forte suspeita de LMP e este teste for negativo, a biópsia cerebral pode ser necessária.

Até à data nenhuma terapia antiviral se mostrou eficaz no tratamento de LMP. Quando o diagnóstico de LMP é confirmado o tratamento com natalizumab deve ser imediatamente interrompido. No entanto, a descontinuação do tratamento não é suficiente para providenciar um desfecho favorável, pois o efeito do natalizumab mantém-se por 6 meses. O restabelecimento da resposta imune é a única intervenção com efeito comprovado (39). Assim, numa tentativa de promover a saída do fármaco realizam-se algumas sessões de plasmaferese (42) ou imunoabsorção. O uso de imunoglobulinas intravenosas, leucoferese ou fatores de crescimento hematopoiéticos também podem ser úteis. Estas hipóteses terapêuticas podem ser combinadas. No entanto ainda não há evidência que estas terapêuticas possam alterar o curso clínico da LMP. Alguns tratamentos experimentais estão a ser desenvolvidos (43).

Em alguns casos, dias ou semanas após suspenderem o natalizumab e iniciarem do tratamento da LMP, desenvolvem uma síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS). Esta é caracterizada por exacerbação dos sintomas e aumento das lesões e da captação de gadolínio na RM, que se devem à recuperação do sistema imunológico e resposta à infeção pelo vírus JC. Histologicamente há intenso infiltrado inflamatório com predomínio de linfócitos T CD8<sup>+</sup> (44). A reação inflamatória associada à IRIS não parece alterar a sobrevida dos pacientes com LMP. O tratamento passa normalmente pela administração de corticoides endovenoso, sendo no entanto ainda controverso, pois estes são



imunossupressores (36). Esta síndrome pode persistir por vários meses, necessitando de terapia agressiva de longa duração com corticóides (41).

Sabe-se atualmente que a resposta imune celular, nomeadamente linfócitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup>, é essencial para a identificação e eliminação das células infetadas (36). O facto de a LMP ocorrer preferencialmente em situações onde há diminuição de linfócitos T CD4<sup>+</sup> indica que tanto os linfócitos T CD4<sup>+</sup> como os CD8<sup>+</sup> são importantes na resposta do hospedeiro à infeção (45). O vírus pode ser detetado na urina, mesmo em indivíduos imunocompetentes e sem LMP (46). Não é normalmente detetado no sangue de indivíduos saudáveis (47) e a sua presença não significa doença, pois apenas a deteção do vírus no LCF é considerado diagnóstica. No entanto, um estudo (48) em pacientes com EM tratados com natalizumab, assintomáticos e sem LMP, demonstrou uma subida significativa ao longo do tempo de tratamento na prevalência de vírus JC na urina e no sangue, bem como, alterações genéticas na região reguladora típicas de doentes com LMP e descida significativa da resposta imune celular. Estes resultados parecem mostrar a ocorrência relativamente frequente de uma reativação subclínica do vírus JC nos pacientes tratados com natalizumab. No entanto, um estudo semelhante mostrou resultados diferentes (49), onde houve até subida da resposta imune celular ao vírus JC. Isto sugere que a rara combinação da reativação do vírus JC juntamente com a falta de resposta imune específica pode favorecer o aparecimento de LMP em alguns pacientes tratados com natalizumab.

Tendo em conta a falta de tratamento específico para a LMP pensa-se que uma estratificação dos doentes em alto ou baixo risco será importante, não só, para estabelecer recomendações de vigilância mais apertadas nos de alto risco, mas também, novos algoritmos de tratamento que poderiam diminuir os casos de LMP. Vários marcadores laboratoriais têm sido testados numa tentativa de encontrar um suficientemente sensível e específico e capaz de estratificar o risco de desenvolver LMP antes de iniciar tratamento, bem como prever o aparecimento de LMP durante o tratamento. A deteção DNA do vírus JC no sangue não mostrou ser útil pois raramente é encontrada (50). Um novo teste para deteção de anticorpo antivírus JC foi recentemente desenvolvido. Este mostrou que todos os

pacientes que desenvolveram LMP eram seropositivos, assim como, 54% dos pacientes com EM e tratados com natalizumab (51), demonstrando que a população seropositiva poderá ter maior risco de vir a desenvolver a doença. Este teste, juntamente com o número de perfusões de natalizumab e o uso de agentes imunossupressores foram considerados por Kappos, L. et al (52) nas recomendações publicadas em 2011 para seleção e monitorização de doentes com EMSR em tratamento com natalizumab. Assim os indivíduos com mais de 25 meses de tratamento, positivos para anticorpo antívirus JC e com uso prévio de imunossupressores apresentam um risco de 7,80 em 1000 de vir a desenvolver LMP, comparado com 0,11 em 1000 dos doentes negativos para anticorpo e sem uso prévio de agentes imunossupressores. Atualmente, os indivíduos com os três fatores de risco têm um risco estimado de 11 em 1000 de vir a desenvolver LMP (35). Recentemente, o teste foi aprovado pela F.D.A. para estratificação do risco de LMP em pacientes tratados com natalizumab (53).

Cerca de 3 a 6 meses após suspensão da terapêutica com natalizumab a atividade da EM volta a subir para níveis sobreponíveis aos observados antes do início do tratamento (54). Assim é recomendado que outro fármaco modificador da história natural da doença seja iniciado.

### 3. Conclusão

Muitos avanços têm sido feitos na compreensão da EM nos últimos anos, o que tem contribuído para o desenvolvimento de mais armas terapêuticas. No entanto, com o surgimento de cada vez mais fármacos, parece urgente que seja definido o espaço e o papel que cada um deles tem no tratamento da doença. O desenvolvimento de ensaios clínicos com o objetivo de testar novas soluções terapêuticas, como a terapia combinada ou o conceito de indução e manutenção pode vir a estabelecer protocolos específicos para determinados subgrupos de doentes. O natalizumab mostrou ser francamente eficaz no tratamento da EMSR, mas o risco de desenvolver LMP existe. Será importante desenvolver novos testes com vista à estratificação do risco de LMP nestes doentes, bem como preditores de imunocompetência que permitam estabelecer protocolos de vigilância diferentes consoante o risco. Será igualmente necessário estabelecer protocolos de atuação em caso de LMP, com base no conhecimento da resposta imune à infeção pelo vírus JC, com o objetivo de prevenir complicações iatrogénicas, como por exemplo a IRIS.

## Referências:

1. Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy JH. *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2006.
2. *Atlas multiple sclerosis resources in the world*. Genova: WHO report; 2008.
3. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet neurology*. 2006;5(11):932-6. Epub 2006/10/21.
4. Compston A. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 1999;354(1390):1623-34. Epub 1999/12/22.
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17. Epub 2008/10/31.
6. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;296(23):2832-8. Epub 2006/12/21.
7. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, et al. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289(12):1533-6. Epub 2003/04/04.
8. Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S, Andersson C, Harlos K, Madsen L, et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nature immunology*. 2002;3(10):940-3. Epub 2002/09/24.
9. Handunnetthi L, Ramagopalan SV, Ebers GC. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1\*15. *Neurology*. 2010;74(23):1905-10. Epub 2010/06/10.
10. Stuve O, Bennett JL. Pharmacological properties, toxicology and scientific rationale for the use of natalizumab (Tysabri) in inflammatory diseases. *CNS drug reviews*. 2007;13(1):79-95. Epub 2007/04/28.
11. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Annals of neurology*. 2004;55(4):458-68. Epub 2004/03/30.

12. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *The New England journal of medicine*. 2006;354(9):942-55. Epub 2006/03/03.
13. Su KG, Banker G, Bourdette D, Forte M. Axonal degeneration in multiple sclerosis: the mitochondrial hypothesis. *Current neurology and neuroscience reports*. 2009;9(5):411-7. Epub 2009/08/12.
14. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*. 2005;58(6):840-6. Epub 2005/11/12.
15. Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *Journal of neurology*. 2008;255(10):1449-63. Epub 2008/11/14.
16. Derwenskus J. Current disease-modifying treatment of multiple sclerosis. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2011;78(2):161-75. Epub 2011/03/23.
17. Conway D, Cohen JA. Combination therapy in multiple sclerosis. *Lancet neurology*. 2010;9(3):299-308. Epub 2010/02/23.
18. Rieckmann P. Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2009;277 Suppl 1:S42-5. Epub 2009/02/10.
19. Lindberg RL, Achtnichts L, Hoffmann F, Kuhle J, Kappos L. Natalizumab alters transcriptional expression profiles of blood cell subpopulations of multiple sclerosis patients. *Journal of neuroimmunology*. 2008;194(1-2):153-64. Epub 2008/01/08.
20. Millonig A, Hegen H, Di Pauli F, Ehling R, Gneiss C, Hoelzl M, et al. Natalizumab treatment reduces endothelial activity in MS patients. *Journal of neuroimmunology*. 2010;227(1-2):190-4. Epub 2010/08/27.
21. Khademi M, Bornsen L, Rafatnia F, Andersson M, Brundin L, Piehl F, et al. The effects of natalizumab on inflammatory mediators in multiple sclerosis: prospects for treatment-sensitive biomarkers. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2009;16(4):528-36. Epub 2009/02/18.



22. Kivisakk P, Healy BC, Vigiotta V, Quintana FJ, Hootstein MA, Weiner HL, et al. Natalizumab treatment is associated with peripheral sequestration of proinflammatory T cells. *Neurology*. 2009;72(22):1922-30. Epub 2009/06/03.
23. Harrer A, Wipfler P, Einhaeupl M, Pilz G, Oppermann K, Hitzl W, et al. Natalizumab therapy decreases surface expression of both VLA-heterodimer subunits on peripheral blood mononuclear cells. *Journal of neuroimmunology*. 2011;234(1-2):148-54. Epub 2011/04/01.
24. Stuve O, Marra CM, Bar-Or A, Niino M, Cravens PD, Cepok S, et al. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2006;63(10):1383-7. Epub 2006/10/13.
25. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2006;354(9):899-910. Epub 2006/03/03.
26. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2006;354(9):911-23. Epub 2006/03/03.
27. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *The New England journal of medicine*. 2006;354(9):924-33. Epub 2006/03/03.
28. EMEA. Tysabri Product Information: Annex I: Summary of Product Characteristics. [cited 2012 07/02/2012]; Disponível em: URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf).
29. Ghezzi A, Grimaldi LM, Marrosu MG, Pozzilli C, Comi G, Bertolotto A, et al. Natalizumab therapy of multiple sclerosis: recommendations of the Multiple Sclerosis Study Group--Italian Neurological Society. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2011;32(2):351-8. Epub 2011/01/15.

30. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Journal of neurology*. 2009;256(3):405-15. Epub 2009/03/25.
31. Oturai AB, Koch-Henriksen N, Petersen T, Jensen PE, Sellebjerg F, Sorensen PS. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2009;16(3):420-3. Epub 2009/04/15.
32. Putzki N, Yaldizli O, Maurer M, Cursiefen S, Kuckert S, Klawe C, et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2010;17(1):31-7. Epub 2009/07/21.
33. Prosperini L, Borriello G, Fubelli F, Marinelli F, Pozzilli C. Natalizumab treatment in multiple sclerosis: the experience of S. Andrea MS Centre in Rome. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2011;31 Suppl 3:303-7. Epub 2010/06/11.
34. Sangalli F, Moiola L, Bucello S, Annovazzi P, Rizzo A, Radaelli M, et al. Efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a post-marketing observational study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2011;31 Suppl 3:299-302. Epub 2010/06/15.
35. F.D.A. FDA Drug Safety Communication: New risk factor for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab). 2012 [updated 01/20/2012; cited 2012 03/06/2012]; Disponível em: URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm288471.htm>.

36. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet neurology*. 2010;9(4):425-37. Epub 2010/03/20.
37. Pfister LA, Letvin NL, Koralnik IJ. JC virus regulatory region tandem repeats in plasma and central nervous system isolates correlate with poor clinical outcome in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of virology*. 2001;75(12):5672-6. Epub 2001/05/18.
38. Perez-Liz G, Del Valle L, Gentilella A, Croul S, Khalili K. Detection of JC virus DNA fragments but not proteins in normal brain tissue. *Annals of neurology*. 2008;64(4):379-87. Epub 2008/08/09.
39. Warnke C, Menge T, Hartung HP, Racke MK, Cravens PD, Bennett JL, et al. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy: what are the causal factors and can it be avoided? *Archives of neurology*. 2010;67(8):923-30. Epub 2010/08/11.
40. Boster A, Hreha S, Berger JR, Bao F, Penmesta R, Tselis A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparative study. *Archives of neurology*. 2009;66(5):593-9. Epub 2009/05/13.
41. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet neurology*. 2010;9(4):438-46. Epub 2010/03/20.
42. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, Koo AP, Lee JC, Tucky B, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology*. 2009;72(5):402-9. Epub 2009/02/04.
43. Stuve O, Marra CM, Cravens PD, Singh MP, Hu W, Lovett-Racke A, et al. Potential risk of progressive multifocal leukoencephalopathy with natalizumab therapy: possible interventions. *Archives of neurology*. 2007;64(2):169-76. Epub 2007/02/14.
44. Metz I, Radue EW, Oterino A, Kumpfel T, Wiendl H, Schippling S, et al. Pathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in multiple sclerosis with natalizumab-

associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta neuropathologica*.

2012;123(2):235-45. Epub 2011/11/08.

45. Aly L, Yousef S, Schippling S, Jelcic I, Breiden P, Matschke J, et al. Central role of JC virus-specific CD4+ lymphocytes in progressive multi-focal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 9):2687-702. Epub 2011/09/13.

46. Kitamura T, Aso Y, Kuniyoshi N, Hara K, Yogo Y. High incidence of urinary JC virus excretion in nonimmunosuppressed older patients. *The Journal of infectious diseases*. 1990;161(6):1128-33. Epub 1990/06/01.

47. Koralnik IJ, Boden D, Mai VX, Lord CI, Letvin NL. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 1999;52(2):253-60. Epub 1999/02/05.

48. Chen Y, Bord E, Tompkins T, Miller J, Tan CS, Kinkel RP, et al. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *The New England journal of medicine*. 2009;361(11):1067-74. Epub 2009/09/11.

49. Jilek S, Jaquiere E, Hirsch HH, Lysandropoulos A, Canales M, Guignard L, et al. Immune responses to JC virus in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab: a cross-sectional and longitudinal study. *Lancet neurology*. 2010;9(3):264-72. Epub 2010/02/02.

50. Rudick RA, O'Connor PW, Polman CH, Goodman AD, Ray SS, Griffith NM, et al. Assessment of JC virus DNA in blood and urine from natalizumab-treated patients. *Annals of neurology*. 2010;68(3):304-10. Epub 2010/08/26.

51. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, Crossman M, Schlain B, Simon K, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Annals of neurology*. 2010;68(3):295-303. Epub 2010/08/26.

52. Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet neurology*. 2011;10(8):745-58. Epub 2011/07/23.

53. F.D.A. FDA permits marketing of first test for risk of rare brain infection in some people treated with Tysabri 2012 [updated 01/20/2012; cited 2012 03/06/2012]; Disponível em: URL:<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm288471.htm>.
54. Kaufman MD, Lee R, Norton HJ. Course of relapsing-remitting multiple sclerosis before, during and after natalizumab. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2011;17(4):490-4. Epub 2010/12/08.

**Tabela 1 - Fármacos modificadores da história natural da doença aprovados para o tratamento de Esclerose Múltipla. (adaptado de <sup>(15)</sup>)**

<b>Princípio activo</b>	<b>Dose</b>	<b>Via</b>	<b>Frequência</b>	<b>Ano</b>
<b>IFN<math>\beta</math>-1b (Betaferon)</b>	0,25 mg	SC	Dias alternados	1993
<b>IFN<math>\beta</math>-1a (Avonex)</b>	30 $\mu$ g	IM	1x semana	1996
<b>Acetato de glatirâmero (Copaxone)</b>	20 mg	SC	1x dia	1996
<b>Mitoxantrona (Novantrone)</b>	12 mg/m <sup>2</sup>	IV	3 em 3 meses	2000
<b>IFN<math>\beta</math>-1a (Rebif)</b>	22/44 $\mu$ g	SC	3x semana	2002
<b>Natalizumab (Tysabri)</b>	300 mg	IV	1x mês	2004/2006
<b>IFN<math>\beta</math>-1b (Extravia)</b>	0,25 mg	SC	Dias alternados	2009
<b>Fingolimod (Gilenya)</b>	0,5 mg	Oral	1x dia	2010

**Tabela 2 – Comparação dos resultados obtidos pelo estudo AFFIRM e por vários estudos prospectivos e retrospectivos.**

		<b>AFFIRM</b>	<b>AFFIRM Sub-grupo alta actividade</b>	<b>Oturai, A. B. et al.</b>	<b>Putzki, N. et al.</b>	<b>Prosperini, L. et al</b>	<b>Sangalli, F. et al.</b>
		<i>N=627</i>	<i>N=148</i>	<i>N=234</i>	<i>N=97</i>	<i>N=190</i>	<i>N=285</i>
<b>Pre-tratamento</b>							
Idade (anos)	Mediana	35,6	33,7	39,5	36,5	35,4	34,7
Duração doença (anos)	Mediana	5	4	5	6,9	9,8	9,6
Taxa Anual de Surtos	Média	1,53	2,32	1,53	2,3	2,0	2,13
EDSS	Mediana	2,3	2,0	4,0	3,4	3,4	s.d.
<b>Após tratamento</b>							
Período de observação (meses)	Mediana	12	24	11,3	a	14,7	15,5
Taxa Anual de Surtos	Média	0,26	0,28	0,68	0,17	0,22	0,26
Proporção de doentes livres de surtos		0,77	0,68	0,63	0,8	0,8	0,84
Proporção de doentes com progressão de 1 ponto EDSS		0,17	0,14	0,09	0,12	0,7	s.d.

a ) estudo retrospectivo (mínimo de 12 meses de tratamento com natalizumab); s.d. – sem dados



## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Escopo e política](#)
- [Forma e preparação de manuscritos](#)

ISSN 0871-3413

[*versão impressa*]

### Escopo e política

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo a investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Todos os manuscritos são avaliados por membros do corpo editorial e a publicação dos artigos de investigação original, casos clínicos ou séries de casos que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de revisores externos. Os revisores podem propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Será mencionada a avaliação por revisores externos no final dos artigos, quando aplicável.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.



De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

## **Forma e preparação de manuscritos**

### **TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA**

#### **Artigos de investigação original**

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total).

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

#### **Publicações breves**

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

#### **Artigos de revisão**

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

### **Comentários**

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura.

Os comentários não devem apresentar resumos.

### **Casos clínicos**

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

### **Séries de casos**

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### **Cartas ao editor**

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

## **Revisões de livros ou software**

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

## **FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS**

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

## **Unidades de medida**

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

## **Abreviaturas**

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

## **Nomes de medicamentos**

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

### **Página do título**

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras)

### **Autoria**

Como referido nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.”, a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual.
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu os estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

### **Agradecimentos**

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluído bolsas de estudo.

### **Resumos**

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

### **Palavras-chave**

Devem ser indicadas até seis palavras chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

### **Introdução**

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

### **Métodos**

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;

4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

### **Análise dos dados**

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de P, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

### **Considerações éticas e consentimento informado**

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial ([www.wma.net](http://www.wma.net)).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

### **Resultados**

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever a principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

### **Apresentação de dados numéricos**

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou  $\chi^2$ , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de P devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de  $P=NS$ ,  $P<0,05$  ou  $P>0,05$ , na medida em a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em que o valor de P é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como  $P<0,0001$ .

## **Tabelas e Figuras**

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de

Uma vez que a impressão manuseia a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

## **Discussão**

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

## **Referências**

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

### **1. Artigo**

- Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3.

### **2. Artigo com Organização como Autor**

- The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing, safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 164:282-4.



### 3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

### 4. Artigo publicado em Número com Suplemento

- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

### 5. Livro

- Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

### 6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

- Norman IJ, Redfern SJ, editores. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

### 7. Livro (Organização como Autor e Editor)

- Institute of medicine (US). *Looking at the future of the Medicaid program*. Washington: The Institute; 1992.

### 8. Capítulo de Livro

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

### 9. Artigo em Formato Eletrônico

- Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adotado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

## **Anexos**

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido

dos interessados.

### **Conflitos de interesse**

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

### **Autorizações**

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

## **SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS**

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

### **Carta de apresentação**

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;

- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail ([secretaria@arquimed.org](mailto:secretaria@arquimed.org)).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074379) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA

Faculdade de Medicina do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

## **CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS**

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

## MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word ©, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.

[\[Home\]](#) [\[Sobre esta revista\]](#) [\[Corpo Editorial\]](#) [\[Assinaturas\]](#)

---

© 2007 Hospital de S. João

**Piso 01 - Hospital de S. João  
Alameda Prof.Hernâni Monteiro  
4200-319 Porto, Portugal**

**Tel.: + 351 225 074 377**

**Fax: + 351 225 074 374**

[hbarros@med.up.pt](mailto:hbarros@med.up.pt)